



JNI

14^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au
vendredi 14 juin 2013
Polydome, centre d'expositions
et des congrès



Etude rétrospective évaluant l'efficacité virologique et l'impact sur les lipides de l'association raltégravir, étravirine chez les patients VIH-1 contrôlés-analyse à 96 semaines

Hanane Mehawej, Gabriela Spiridon, Marie-Pierre Pietri, Valérie Le-Baut,
Boun kim Tan, Anne Krivine, Dominique Salmon

Groupe Hospitalier Cochin, APHP, Paris

Mercredi 12 juin 2013



14^{es} JNI, Clermont-Ferrand
du 12 au 14 juin 2013

Introduction(2)

- L'association raltégravir (RAL) étravirine (ETV) peut être une option de switch épargnant INTI et IP chez les patients VIH-1 contrôlés, traités à long terme.
- Alternative intéressante en terme d'efficacité et de tolérance en maintenance
- Association relativement dépourvue de toxicité mitochondriale et métabolique.
- L'interaction pharmacocinétique et la barrière génétique relativement faible de ses 2 molécules doivent être prises en considération dans le choix des patients.

Introduction

- L'incidence du diabète chez les pts VIH augmente avec la durée d'exposition aux ARV et la présence d'une lipodystrophie.
- La prévalence de la lipodystrophie sous IP (anomalies métaboliques , obésité tronculaire) est de 69% après 2 à 3 ans de traitement (Cohorte APROCO); 40% des pts sous IP développent une intolérance au glucose secondaire à une insulino-résistance significative.
- Etravirine: meilleure tolérance avec un profil de résistance supérieur à celui des INNTI de 1ère génération, diminue de 34% la Cmin du RAL, mais effet suppresseur modeste sur la AUC et Cmax, 1/2 vie 30 à 40h, concentration intracellulaire élevée.
- Raltégravir: molécule puissante et bien tolérée, métabolisme par l'UGT1A1, variation inter individuelle large de la Cmin (effet du repas)
1/2 vie 9h

Méthodes

- Etude rétrospective, patients suivis entre 2008 et 2011, services de maladies infectieuses, de médecine interne, d'immuno-infectiologie, GH Cochin- Hôtel Dieu et à l'institut Fournier, Paris
- Critères d'inclusion:
 - CV < 200 cop/ml sous ARV
 - Ayant été switchés à l'association ETV / RAL
- Critères de jugement:
 - Nombre de patients indétectables (ARN VIH-1 < 40 cop/ml) à M12 et M24 .
 - Impact de cette association sur le profil lipidique

Résultats (1)

Caractéristiques des patients à J0

Patients	n=47	
Âge moyen (ans)	53	[49-57]*
Sex ratio (H/F)	1.94	31/16
Durée moyenne trt ARV (ans)	13	[3-21]
Patients avec ARN VIH < 40 copies/mL (%)	94 %	n=3 (< 200 cp/ml)
Co-infections (VHB ou VHC)	26%	
Durée moyenne d'indélectabilité avant switch (ans)	5	[0.25-8.4]
Durée moyenne d'exposition aux INNTI (ans)	5	
ATCDs d'échec virologique sous INNTI	34% (16/47)	

*IC95%

Résultats (2)

Raisons de switch	n
Lipohypertrophie	14
Toxicité rénale, hépatique ou mitochondriale	6
Prévention de toxicité	7
Dyslipidémie	4
Autres effets secondaires	9
Interaction médicamenteuse	3
Simplification thérapeutique	2
Autres	2

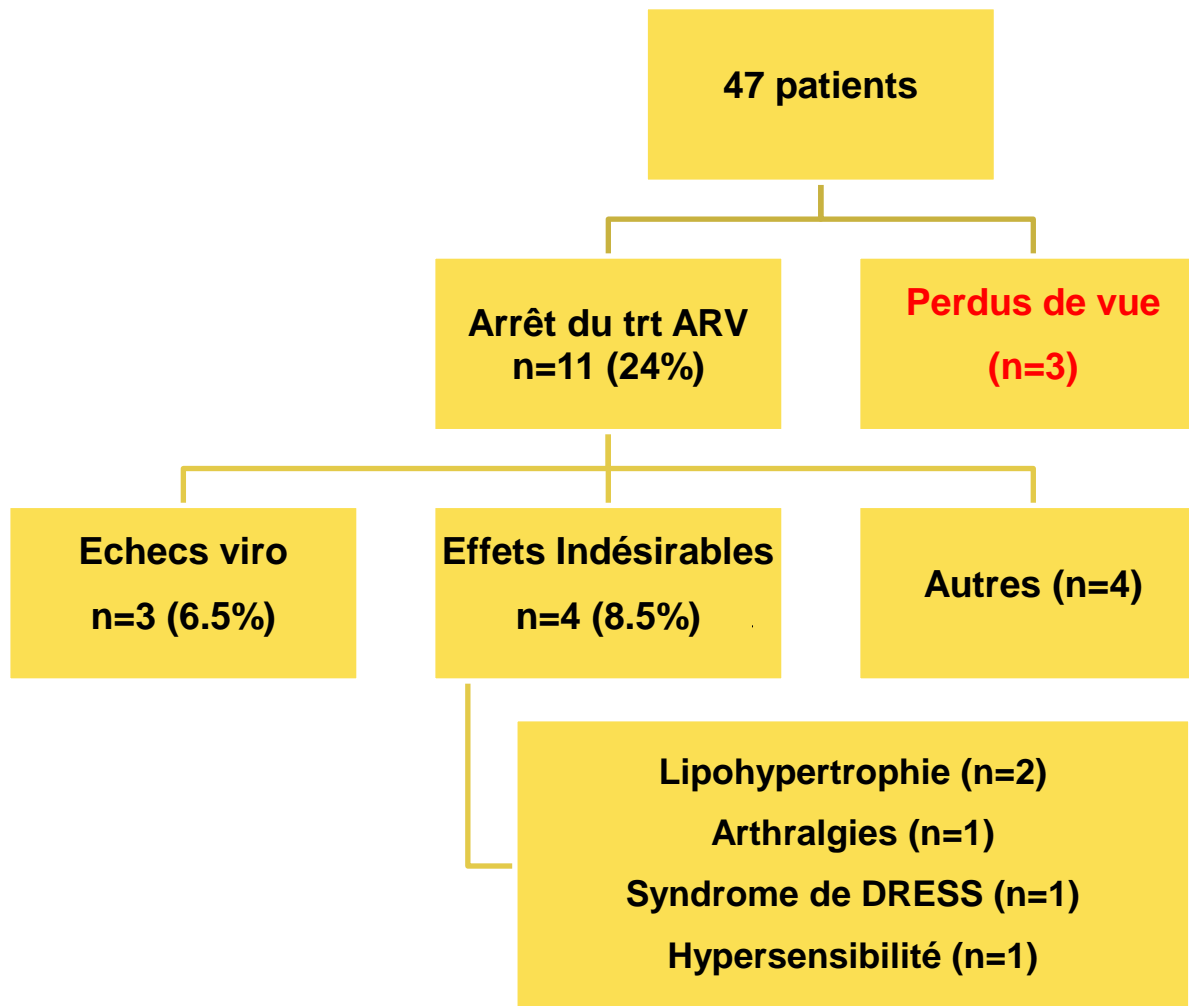
Traitement ARV avant switch
2 INTI + IP (n=13)
2 INTI + INNTI (n=3)
IP + INNTI (n=3)
INTI + 2 IP (n=1)
2 IP (n=3)
Autres (n=24)

Résultats Immuno-Virologiques:

Après une médiane de suivie de 96 semaines [28-116]:

Moyenne IC 95%	J0 n=43	M12 n= 34	M24 n=22
CD4 /mm3	576 [503-648]	577 [477-678]	593 [469-716]
Pourcentage des Lymphocytes CD4 (%)	31 [28-33]	30 [24-35]	34 [30-38]
patients indétectables(%) (RNA < 40 Cp/ml)	93 [81-99]	97 [84-100]	96 [77-100]

Résultats(3)



Résultats(3): Profil de résistance à l'échec

- 3 échecs virologiques (6.5%), à M8, M14 et M31.
- les 3 patients avaient des antécédents de mal observance à leurs traitements ARV avec des échecs viro multiples (sous INNTI chez 2 patients).

Patient	Délai d'échec	Génotype avant échec		Génotype après		Commentaires
		INNTI	RAL	INNI	RAL	
1	8 Mois	sauvage	sauvage	Resist NVP, EFV	sauvage	Interaction médicamenteuse
2	14 Mois	Resist EFV, NVP	sauvage	ETV R V90I, E138A, A98G, V179I	R Y143R	Mal observance
3	31 Mois	ND	ND	ETV R E138K	R N155H	Décalages horaires

Evolution du profil lipidique

- A J0, 25% des patients (n=12 / 47) étaient déjà sous traitement hypolipémiant (statine ou fibrates)
- Pas de différence significative, données manquantes à M12 et M24

Moyenne CI 95%	J0 (n=31)	M12 (n= 24)	M24 (n=16)
TG (g/l)	1,86 [1,30-2,43]	1,40 [1,00-1,80]	1,31 [0,69-1,93]
LDL (g/l)	1,12 [0,97-1,26]	1,02 [0,87-1,17]	0,99 [0,77-1,22]
Chol/HDL	4,00 [3,37-4,62]	3,56 [2,91 -4,22]	3,02 [2,50-3,53]

Conclusion

- Cette étude pilote sur un nombre limité de patients traités par bithérapie RAL et ETV, peut être une option de switch efficace, à évaluer dans des études prospectives.
- Etude de la relation PK-PD entre les 2 molécules, documentation des intolérances.
- Maintenance d'une réponse virologique: indétectabilité à 96% à M24 (CV < 40cp/ml)
- Profil de tolérance lipidique plutôt satisfaisant
- L'observance des patients et les antécédents d'échecs sous INNTI sont des critères majeurs à prendre en considération avant switch.
- La barrière génétique relativement faible de la combinaison, nécessite une surveillance rapprochée, voire un accompagnement en ETP

Remerciements

- Equipe de Recherche Clinique
- Unité de Pathologies Infectieuses
- Equipe d'éducation thérapeutique
- Equipe d'Immuno-infectiologie
- Service de Virologie et de Méthodologie

GH Cochin - Hôtel Dieu, Paris

